

**Viernes 25 de Julio 10 hs.**

Aula Fernández Prini INQUIMAE-DQIAQF

Ciudad Universitaria Pab. II, 3º Piso

**Estudios biofísicos de la maquinaria del virus del Dengue: nuevas estrategias antivirales**

***Tesis doctoral***

CAROLINA SARTO

**Directora:** Dra. Mehrnoosh Arrar

**Consejero de Estudios:** Dr. Damián Scherlis

**Jurados:** Dr. Pablo Dans Puiggrós - Prof., Univ. de la República, Uruguay - Inv. Asoc., Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay, Dra. Mónica Pickholz - Inv. Indep., Inst. IFIBA, CONICET y Dra. María A. Castro - Prof. Adj., DQIAQF, FCEN, UBA - Inv. Adj., INQUIMAE, CONICET

Resumen

Se estima que el virus del Dengue es responsable de aproximadamente 390 millones de infecciones a nivel mundial y actualmente, no existe un tratamiento específico disponible. El objetivo de esta tesis es comprender mediante herramientas computacionales las relaciones entre estructura, dinámica y función de biomoléculas involucradas en el proceso de replicación del ARN viral, en donde la participación de las proteínas virales no estructurales 3 y 5 (NS3 y NS5, respectivamente) resulta indispensable.

Durante el proceso de replicación, el dominio helicasa de la proteína NS3 (NS3hel) requiere hidrolizar ATP para poder desplazarse unidireccionalmente sobre el ARN viral, dejándolo disponible como cadena simple y facilitando su ingreso al sitio catalítico del dominio polimerasa de la proteína NS5. Esta última enzima sintetiza la cadena complementaria de ARN que servirá como molde para generar nuevas copias del ARN viral. Para poder comenzar la síntesis, la polimerasa debe unirse a un segmento estructurado no codificante del ARN viral, el 5' *Stem Loop A* (SLA), que actúa como promotor específico, activando alostéricamente el sitio catalítico de la polimerasa.

En este trabajo se abordaron, mediante simulaciones de dinámica molecular, dos fenómenos clave del proceso de replicación viral: por un lado, el acoplamiento entre las actividades helicasa y ATPasa de NS3hel; y por otro, la activación alostérica de NS5 mediada por el ARN promotor. Los resultados obtenidos aportan información relevante a nivel atómico-molecular sobre los mecanismos que regulan estas funciones esenciales, y abren nuevas perspectivas para el diseño racional de estrategias antivirales.